

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/087588 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/546, 9/16, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, A61P 31/00, 31/04

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04278

(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 26 日 (26.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-130290 2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

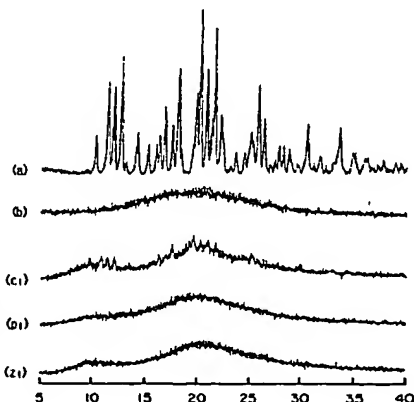
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田 真人 (OHTA, Masato) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMORPHOUS CEFDITOREN PIVOXIL COMPOSITION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 非晶質セフジトレンピボキシル組成物およびその製造方法



(57) Abstract: A composition of an amorphous cefditoren pivoxil excellent in stability and releasability; and a process for producing the amorphous composition. The composition comprises cefditoren pivoxil and a pharmaceutically acceptable organic polymer, and is characterized by being obtained by pulverizing crystalline cefditoren pivoxil in the presence of a pharmaceutically acceptable organic polymer and making the cefditoren pivoxil amorphous.

WO 02/087588 A1



(57) 要約:

本発明は、安定性および溶出性に優れた非晶質セフジトレンビボキシル組成物、およびそのような非晶質組成物の製造方法を提供することをその目的としている。本発明による非晶質セフジトレンビボキシル組成物は、セフジトレンビボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなるものであって、結晶セフジトレンビボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化することにより得られることを特徴とする。

明 細 書

非晶質セフジトレンピボキシル組成物およびその製造方法

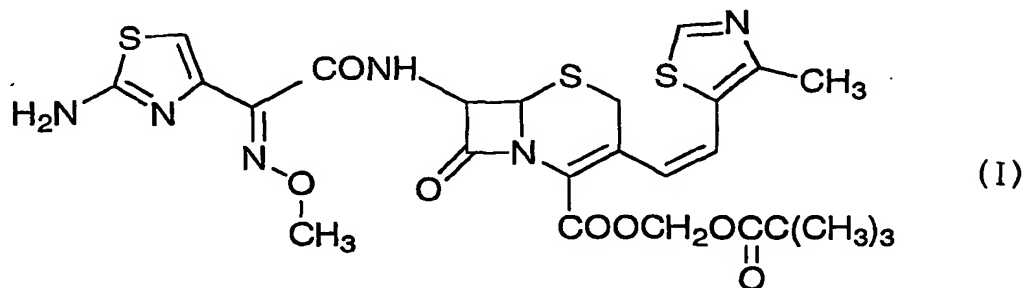
【発明の背景】

発明の分野

本発明は、安定性に優れ、かつ溶出性が改善された非晶質セフジトレンピボキシル組成物、そのような非晶質組成物を含んでなる経口投与用医薬組成物、およびそのような組成物の製造方法に関する。

背景技術

セフジトレンピボキシル(Cefditoren pivoxil)は、広域抗菌スペクトラムを有する抗生物質セフジトレン（すなわち、(+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸、また別の化学名は[6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid である)に優れた経口吸収性を賦与することを目的として、その4位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させた新規なプロドラッグである。ここで、セフジトレンピボキシルは、下記式(I)で示される：



また、セフジトレンピボキシルは、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イ

ル)エテニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルと言い換えることができ、さらにこの別の化学名を示すと、[6R-[3(Z),6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oxopropoxy)methyl ester) である。

一般的に、セフジトレンピボキシルは、毒性が低く、かつ極めて広範囲な抗菌スペクトラムを有する経口剤として、グラム陽性菌またはグラム陰性菌によって引き起こされる疾病の治療および予防に優れていることが知られている（例えば、特公平3-64503号、米国特許4839350号、および欧州特許EP175610号参照）。

セフジトレンピボキシルの結晶は、高純度であり、熱安定性が高く、また高い湿度の条件で保存しても十分に安定であることが知られている（国際公開WO98/12200号、米国特許6294669号参照）。

しかしながら、セフジトレンピボキシルの結晶は、水に対する溶解度が低いため、それ自体を経口投与することは、あまり適当ではなかった。

一般的に、水に難溶性の医薬化合物では、その溶解度または溶解速度が生体内でのその化合物の吸収に大きく影響することが知られている。そのため、難水溶性の医薬化合物の溶出性を改善する方法が多く報告されている。

そのような方法の一つとして、医薬化合物を非晶性物質に変え、溶出性を向上させて、利用する方法が挙げられる。非晶性物質は、通常、対応する結晶性物質よりも溶解に必要なエネルギーが小さい、すなわち、その溶出性が大きいことが知られている。

したがって、難水溶性である結晶性のセフジトレンピボキシルを、水溶性の高い非晶性物質に転換させることにより、セフジトレンピボキシルの治療上の有効性を向上させることが期待される。

難水溶性である結晶セフジトレンピボキシルを、水溶性の高い非晶性物質に転換する方法としては、例えば、国際公開WO99/34832号、および米国特許6342493号明細書に記載の方法がある。この方法は、結晶セフジトレン

ビボキシルを、水溶性の高分子添加剤を含有する酸性水溶液に溶解し、次いでこの酸性水溶液を中和して、セフジトレンビボキシルを水溶性高分子添加剤と共に共沈殿させ、これを採取し、洗浄して、乾燥することによる方法である。この方法によれば、水に対して高い溶出性を持ち、かつ、高い熱安定性を持つ非晶質セフジトレンビボキシルと、水溶性高分子添加剤（0.5～5%）との均質な混合物から構成された固体粒子からなる黄色粉末状組成物が得られる。

しかしながら、この方法は多くの工程を経るため、工程管理と、比較的多くの時間が必要となるため、生産効率の観点からは必ずしも満足できるものではなかった。

したがって、経口投与することが可能な医薬組成物として望まれる安定性と溶出性とを有する、非晶質セフジトレンビボキシル組成物が望まれている。

[発明の概要]

本発明者らは、今般、結晶セフジトレンビボキシルを製薬上許容される有機高分子化合物の存在下で粉碎して非晶質化することにより、非晶質セフジトレンビボキシル組成物を容易に得ることができることを見い出した。また、得られた非晶質組成物は、安定性および溶出性に優れたものであった。本発明はこのような知見に基づくものである。

したがって、本発明は、安定性および溶出性に優れた非晶質セフジトレンビボキシル組成物、およびそのような非晶質組成物の製造方法を提供することをその目的としている。

よって、本発明による非晶質セフジトレンビボキシル組成物は、セフジトレンビボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなるものであって、結晶セフジトレンビボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化することにより得られることを特徴とするものである。

本発明による経口投与用医薬組成物は、前記非晶質セフジトレンビボキシル組成物と、製薬上許容される担体とを含んでなるものである。

また、本発明によれば、セフジトレンビボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなる非晶質セフジトレンビボキシル組成物の製造方法であって、

結晶セフジトレンピボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化することを含んでなる方法が提供される。

本発明によれば、安定性に優れ、かつ溶出性が高いセフジトレンピボキシルの非晶質組成物を容易に得ることができる。本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、安定性に優れ、かつ溶出性が良好であるため、経口投与された場合に、高い治療有効性を示すことができる。

また、本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、再結晶化が起こり難いものである。

〔図面の簡単な説明〕

図１～３はそれぞれ、実施例における試験１の結果を示すものであり、各サンプルについて測定された粉末Ｘ線回折図を表す。図中、各グラフについて示されたアルファベット文字は、表２に示したサンプル名を意味する。

図４～６はそれぞれ、実施例における試験２の結果を示すものであり、各サンプルについて測定されたＤＳＣ曲線を表す。図中、各グラフについて示されたアルファベット文字は、表２に示したサンプル名を意味する。

図７～９はそれぞれ、実施例における試験３の結果を示すものであり、各サンプルについて測定された赤外吸収スペクトルを表す。図中、各グラフについて示されたアルファベット文字は、表２に示したサンプル名を意味する。

図１０～１２はそれぞれ、実施例における試験４の結果を示すものであり、各サンプルについて測定されたセフジトレンピボキシルの溶出曲線を表す。図中、各グラフについて示されたアルファベット文字は、表２に示したサンプル名を意味する。

〔発明の具体的説明〕

非晶質セフジトレンピボキシル組成物

本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、前記したように、セフジトレンピボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなるものであって、結晶セフジトレンピボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在

下において粉碎して非晶質化することにより得られることを特徴とするものである。

本明細書において、「非晶質」とは、セフジトレンビボキシル分子が規則正しい空間的配置をもつ結晶を作らずに、製薬上許容される有機高分子化合物と共に集合した固体状態を意味し、具体的には、慣用の粉末X線回折分析によりその非晶質状態が確認できる場合を意味する。すなわち、結晶セフジトレンビボキシルの場合は鋭い回折ピークを示すのに対し、本発明による非晶質組成物の場合は、非晶質セフジトレンビボキシル（セフジトレンビボキシル単独粉碎物）と同様に回折ピークを実質的に有さない。なお、このことは、本発明による非晶質組成物が非晶質化していることを通常意味する。

より具体的には、「非晶質」とは、例えば、後述する評価試験の試験1に記載されたような方法にしたがって測定される粉末X線回折図において、そのグラフが鋭いピークを実質的に持たない所謂ハローパターンを示す場合をいう。

本明細書において「非晶質化」という用語は、セフジトレンビボキシルがほぼ完全に非晶質として存在する場合の他、一部に微細化された結晶状態のセフジトレンビボキシルが存在する場合も含んでもよい。

本発明において「結晶セフジトレンビボキシル」は、セフジトレンビボキシル分子の実質的にすべてが規則正しい空間的配置をもつ結晶状態にあるものを意味する。本発明において結晶セフジトレンビボキシルは、市販のものを使用してもよいが、例えば、国際公開WO 98/12200号、または米国特許6294669号明細書に記載の方法により、当業者であれば容易に得ることができる。

本発明において「製薬上許容される有機高分子化合物」は、製薬上許容されるものであって、セフジトレンビボキシルの活性、およびその非晶質化を阻害することのない有機高分子化合物であれば、特に制限はない。好ましくは「製薬上許容される有機高分子化合物」は、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタクリル酸

メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインおよびその塩、プルラン、および、カラギーナンからなる群より選択することができるものである。これらは、2種以上混合して用いてもよい。

本発明のより好ましい態様によれば、「製薬上許容される有機高分子化合物」は、結晶セルロース、カゼインおよびその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはこれらの混合物であり、より好ましくは、カゼインおよびその塩、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはこれらの混合物である。

ここで、カゼインの塩としては、例えば、アルカリ金属塩またはアルカリ金属土類塩であり、好ましくはアルカリ金属塩であり、より好ましくはナトリウム塩、カリウム塩である。

本発明において、製薬上許容される有機高分子化合物の使用量は特に限定されないが、セフジトレンビボキシルとの重量比として表わすと、セフジトレンビボキシル／製薬上許容される有機高分子化合物は、典型的には95／5～5／95、好ましくは10／90～5／95である。

本発明による非晶質セフジトレンビボキシル組成物の製造方法は、結晶セフジトレンビボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化することを含んでなる。

ここで「粉碎」は、結晶セフジトレンビボキシルを、圧壊、摩砕して微粒子化し、セフジトレンビボキシルを非晶質化することができれば、いずれの装置を使用して行ってもよいが、典型的には粉碎機を使用して行われる。

ここで、粉碎機としては、機械的に圧壊、摩砕して微粒子化する機能を有するものであれば特に制限はなく、例えば、振動ボールミル、回転型ボールミル、振動ロッドミル、ハンマーミル、ピンミル、またはマイクロスが挙げられる。また、本発明においては、エクストルーダーを利用して粉碎を行ってもよい。

非晶質化に要する粉碎時間は、使用する粉碎機の機種、粉碎動力の大きさ、対象物の全重量、添加剤の種類と添加割合等により変動するが、通常は、数十分から数時間の範囲にある。例えば、結晶セフジトレンビボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物の混合物の合計量3.0gを、振動ロッドミル（例えば、CM

T製モデルTI-200)で粉碎して非晶質化する場合に要する時間は、少なくとも約30分である。また、結晶セフジトレンピボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物の混合物の合計量3.0gを、ボールミルで粉碎して非晶質化するのに要する時間は、少なくとも約30分である。これにより、安定性と溶出性を兼ね備えた非晶質組成物を容易に得ることができる。

本発明の別の一つの好ましい態様によれば、非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、示差走査熱量計により求められる、昇温速度10℃/分のDSC曲線において、発熱ピークおよび吸熱ピークを実質的に有さない。また、本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、好ましくは、120℃またはそれ以上の温度において明確な融点を示さない。

組成物の用途/医薬組成物

本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、抗菌剤として用いることができる。ここでいう菌としては、例えば、ブドウ球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌、大腸菌、ブランハメラ・カタラーリス、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、および、ヘプトストレプトコッカス属、プロピオニバクテリウム・アクネス、バクテロイデス属等の嫌気性菌が挙げられる。

また本発明による該組成物は、グラム陽性菌またはグラム陰性菌により引き起こされる疾病の予防または治療に有用である。

本発明による非晶質セフジトレンピボキシル組成物は、そのまま薬剤として用いることもできるが、原末として用いて、非晶質セフジトレンピボキシル組成物と、製薬上許容される担体とを含んでなる医薬組成物として提供されてもよい。

本発明による医薬組成物は、非晶質セフジトレンピボキシル組成物の高い溶出性を利用することができるものであれば、いずれの投与経路、例えば、経口投与、口内投与、非経口投与、局所投与または直腸投与において使用することができる。本発明による医薬組成物は、好ましくは経口投与用である。またこの医薬組成物は抗菌剤として使用することができる。

経口投与に適した医薬組成物の製剤形態としては、特に制限はないが、使用用

途に応じて製剤形態を適宜選択することができる。例えば、そのような製剤形態としては、粉末、顆粒、錠剤、丸剤、カプセル剤などが挙げられる。本発明による医薬組成物は、製薬上許容される担体を用いて常法により製造することができる。

ここで、製薬上許容される担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、および着色剤が挙げられる。このような賦形剤、結合剤、崩壊剤、および着色剤などは、医薬組成物の形態に応じて2種以上併用してもよい。

賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、ショ糖、ブドウ糖、カオリン、タルク、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム、または、L-システインなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、アルファ-化デンプン、部分アルファ-化デンプン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポビドン、プルラン、デキストリン、または、アラビアゴムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、寒天末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン類、クロスカルメロース、クロスポビドン、または、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル類などが挙げられる。

着色剤としては、例えば、酸化チタン、ベンガラ、または、タール色素などが挙げられる。

なお、セフジトレンピボキシルの製剤としては、セフジトレンピボキシル原末に、例えばシクロデキストリン（特公平6-78234号、欧州特許339465号）、ヒドロキシプロピルセルロース（特開平7-17866号、欧州特許公開629404号）、または、カゼインナトリウム（国際公開WO97/13516号、米国特許5958915号）などを混合して製剤化したものが知られている。したがって当業者であれば、これらの記載に基づいて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、着色剤などを適宜選択して、常法により実質的に同じかそれ以上の生物学的活性を有する医薬製剤を得ることは容易にできよう。

本発明による医薬組成物中における非晶質セフジトレンピボキシル組成物の含有

量は、その剤型に応じて適宜選択することができる。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依じて適宜決定されるが、典型的には感染症の治療に有効な量、例えば、セフトレンピボキシル量として25～2000mg/kg、好ましくは50～1000mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による非晶質セフトレンピボキシル組成物は、他の医薬、例えば他の抗菌剤と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。

本発明の別の態様によれば、感染症の治療に有効な量の非晶質セフトレンピボキシル組成物を、ヒトおよびそれ以外の哺乳動物に投与することを含んでなる、感染症の治療方法が提供される。

[実 施 例]

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

製造例

下記のようにして本発明に従う非晶質セフトレンピボキシル組成物1～7を調製した。

非晶質組成物1

結晶セフトレンピボキシル（明治製菓株式会社製）0.3g、およびカゼインナトリウム（New Zealand Dairy Board製）2.7g（セフトレンピボキシル／カゼインナトリウムの重量比10／90）を、酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッドミル（CMT製モデルTI-200）を用いて30分間粉碎して、非晶質組成物1を得た。

非晶質組成物2

結晶セフトレンピボキシル（明治製菓株式会社製）0.3g、および結晶セルロース（旭化成株式会社製）2.7g（セフトレンピボキシル／結晶セルロースの重量比10／90）を、酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッ

ドミル（CMT製モデルTI-200）で30分間粉碎して、非晶質組成物2を得た。

非晶質組成物3～7

結晶セフジトレンピボキシル（明治製菓株式会社製）と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学製）との混合物として、下記表1の重量比を有するものそれぞれ合計量で3.0g用意した。これら混合物をそれぞれ、酸化アルミニウム製の粉碎容器に入れ、振動ロッドミル（CMT製モデルTI-200）で30分間粉碎して、非晶質組成物3～7を得た。

表1

結晶セフジトレンピボキシルと ヒドロキシプロピルメチルセルロースとの重量比	
非晶質組成物3	95／5
非晶質組成物4	70／30
非晶質組成物5	50／50
非晶質組成物6	30／70
非晶質組成物7	5／95

評価試験

前記製造例において得られた非晶質組成物について、下記に示すような評価試験を行った。また、対照として、

- ・結晶セフジトレンピボキシル（粉碎しない）、
- ・結晶セフジトレンピボキシルのみを単独で粉碎して非晶質化したもの、
- ・結晶セフジトレンピボキシルと有機高分子化合物を粉碎することなく、混合したのみである物理的混合物（粉碎しない）、および、
- ・有機高分子化合物のみ（粉碎しない）

の4種類を用意した。

評価した各サンプルは、下記表2に示される通りであった。

表 2

サンプル名		セフジトレンピボキシルと有機高分子化合物の重量比		使用した有機高分子化合物
		セフジトレンピボキシル	有機高分子化合物	
a	結晶セフジトレンピボキシル	100	0	
b	非晶質セフジトレンピボキシル	100	0	
c ₁	セフジトレンピボキシルと有機高分子化合物との物理的混合物	10	90	カゼインナトリウム
p ₁	非晶質組成物1	10	90	カゼインナトリウム
z ₁	—	0	100	カゼインナトリウム
c ₂	セフジトレンピボキシルと有機高分子化合物との物理的混合物	10	90	結晶セルロース
p ₂	非晶質組成物2	10	90	結晶セルロース
z ₂	—	0	100	結晶セルロース
p ₃	非晶質組成物3	95	5	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
q ₃	非晶質組成物4	70	30	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
r ₃	非晶質組成物5	50	50	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
s ₃	非晶質組成物6	30	70	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
t ₃	非晶質組成物7	5	95	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
z ₃	—	0	100	ヒドロキシプロピルメチルセルロース

試験 1 : 粉末X線回折

非晶質組成物 1～7 を含む、表 2 に示した各サンプルについて、X線回折装置（モデルRINT 2200、リガク製）を用いて、粉末X線回折を測定した。

結果は図 1～3 に示される通りであった。

粉碎していないサンプルは、ハローパターンを示さずに鋭い回折ピークまたはそれぞれ特有のピークを示しており、非晶質化していないことが認められた。

粉碎したサンプル（非晶質組成物 1～7、およびセフジトレンピボキシル単独粉砕物）はいずれもハローパターンを示して、セフジトレンピボキシルが非晶質

化していることが認められた。

試験 2 : 熱分析

表 2 に示した各サンプルについて、その熱に対する安定性を、示差走査熱量計（モデル D S C 3 1 0 0、M A C サイエンス製）により調べた。

得られた D S C 曲線（昇温速度 1 0 °C / 分）は、図 4 ~ 6 に示される通りであった。

結晶セフジトレンピボキシルについては、昇温速度 1 0 °C / 分における D S C 曲線において 2 0 6 ~ 2 1 5 . 7 °C で、分解を伴う融解吸熱ピークが認められた。非晶質セフジトレンピボキシル（セフジトレンピボキシル単独粉碎物）については、昇温速度 1 0 °C / 分における D S C 曲線において、1 4 0 °C 付近で発熱ピークを有し、結晶に転移することが認められた。さらに加熱を続けると、2 0 0 °C 付近に吸熱を示し、融解することが認められた。

非晶質組成物 1 および 2 については、前記したいずれのピークも検出されず、安定な非晶質組成物を形成していると考えられた。

非晶質組成物 3 ~ 7 については、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が高くなるに従って発熱ピークが高温側にシフトし、かつ緩やかになった。吸熱ピークもヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が高くなるに従って緩やかになり、さらにはピークが検出されなくなった。このことから、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、非晶質セフジトレンピボキシルの結晶化を抑制しているものと推定された。

試験 3 : 赤外吸収スペクトル

表 2 に示した各サンプルの赤外吸収スペクトルを調べた。各サンプルについて、フーリエ変換赤外分光装置（モデル F T / I R - 2 3 0、J A S C O 製）を用い、臭化カリウム錠剤法（第 1 4 改正 日本薬局方 第 I 部一般試験法「3 4 . 赤外吸収スペクトル測定法」参照）により測定した。

結果は、図 7 ~ 9 に示される通りであった。

結晶セフジトレンピボキシルと比較して、非晶質組成物 1 および 2 は、どちら

もセフジトレンピボキシルのエステルのカルボニル伸縮振動に由来するピークが低波数側にシフトしていることが認められた。このことはセフジトレンピボキシルのエステルのカルボニル基が、カゼインナトリウム中のアミド基または結晶セルロース中の水酸基と水素結合を生じていることを示唆しており、この水素結合がセフジトレンピボキシルの結晶化の抑制に寄与しているものと推定された。

非晶質組成物 3～7 においては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率に関係なく、結晶に由来するエステルのカルボニル伸縮振動に由来するピークが認められず、均質な非晶質となっているものと推定された。

試験 4： 溶出性試験

表 2 に示した各サンプルについて、日局第 2 液（0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム試液 118 mL および水を加えて 1000 mL としたもの）中で溶出試験（第 14 改正 日本薬局方 第 I 部一般試験法「56. 溶出試験法 第 2 法」参照）を行った。一定時間毎にサンプリングされた溶出液を、富山産業製 G-4 ガラスフィルターでろ過した後、島津製作所製 UV-160 型紫外可視分光光度計を用いて、測定波長 272 nm で溶出したセフジトレンピボキシル量を定量した。

得られた溶出曲線は、図 10～12 に示される通りであった。

結晶セフジトレンピボキシルおよび非晶質セフジトレンピボキシル（セフジトレンピボキシル単独粉碎物）では、ほとんど溶出性に差が認められなかった。非晶質組成物 1 および 2 では、物理的混合物に比べて著しい溶出性の向上が認められた。非晶質組成物 3～7 では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が高くなるにつれて溶出性の向上が認められた。

製剤例

製剤 1

非晶質組成物 1 130 g と、トウモロコシデンプン 260 g とを混合して、散剤を製造した。

製剤 2

非晶質組成物 2 130 g と、噴霧乾燥した乳糖 260 g と、クロスカルメロースナトリウム 130 g と、ステアリン酸マグネシウム 3 g とを加えて混合し、これをカプセルに充填して、1000 個のカプセル剤を製造した。

製剤 3

非晶質組成物 5 130 g と、 β -シクロデキストリン 260 g と、ヒドロキシプロピルセルロース 5 g と、D-マンニトール 103 g と、リンゴ酸 195 g と、ショ糖脂肪酸エステル 7 g とを混合して均一粉末とした。この均一粉末を常法により湿式造粒して細粒化し、細粒剤を製造した。

製剤 4

非晶質組成物 7 130 g と、トウモロコシデンプン 390 g と、D-マンニトール 480 g とを混合して均一粉末とした。この均一粉末を常法により湿式造粒して顆粒化し、顆粒剤を製造した。

請 求 の 範 囲

1. セフジトレンピボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなる非晶質セフジトレンピボキシル組成物であって、

結晶セフジトレンピボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化することにより得られることを特徴とする、非晶質セフジトレンピボキシル組成物。

2. 製薬上許容される有機高分子化合物が、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポビドン、ポリエチレングリコール、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインおよびその塩、プルラン、および、カラギーナンからなる群より選択される1種または2種以上のものである、請求項1に記載の組成物。

3. 製薬上許容される有機高分子化合物が、カゼインおよびその塩、および／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項1に記載の組成物。

4. 組成物における、セフジトレンピボキシル／製薬上許容される有機高分子化合物の重量比が、5／95～95／5である、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

5. 抗菌剤として用いられる、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

6. 請求項1～5のいずれか一項に記載の非晶質セフジトレンピボキシル組成物と、製薬上許容される担体とを含んでなる、経口投与用医薬組成物。

7. セフジトレンピボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物とからなる非晶質セフジトレンピボキシル組成物の製造方法であって、

結晶セフジトレンピボキシルを、製薬上許容される有機高分子化合物の存在下において粉碎して非晶質化する
ことを含んでなる、方法。

8. セフジトレンピボキシル／製薬上許容される有機高分子化合物の重量比が、5／95～95／5である、請求項7に記載の方法。

9. 粉碎が、セフジトレンピボキシルと製薬上許容される有機高分子化合物との合計量3.0gに対して、振動ロッドミルを30分間以上適用することによる、請求項7または8に記載の方法。

10. 抗菌剤を製造するための、請求項1に記載の組成物の使用。

11. 感染症の治療に有効な量の請求項1に記載の組成物を、ヒトおよびそれ以外の哺乳動物に投与することを含んでなる、感染症の治療方法。

///

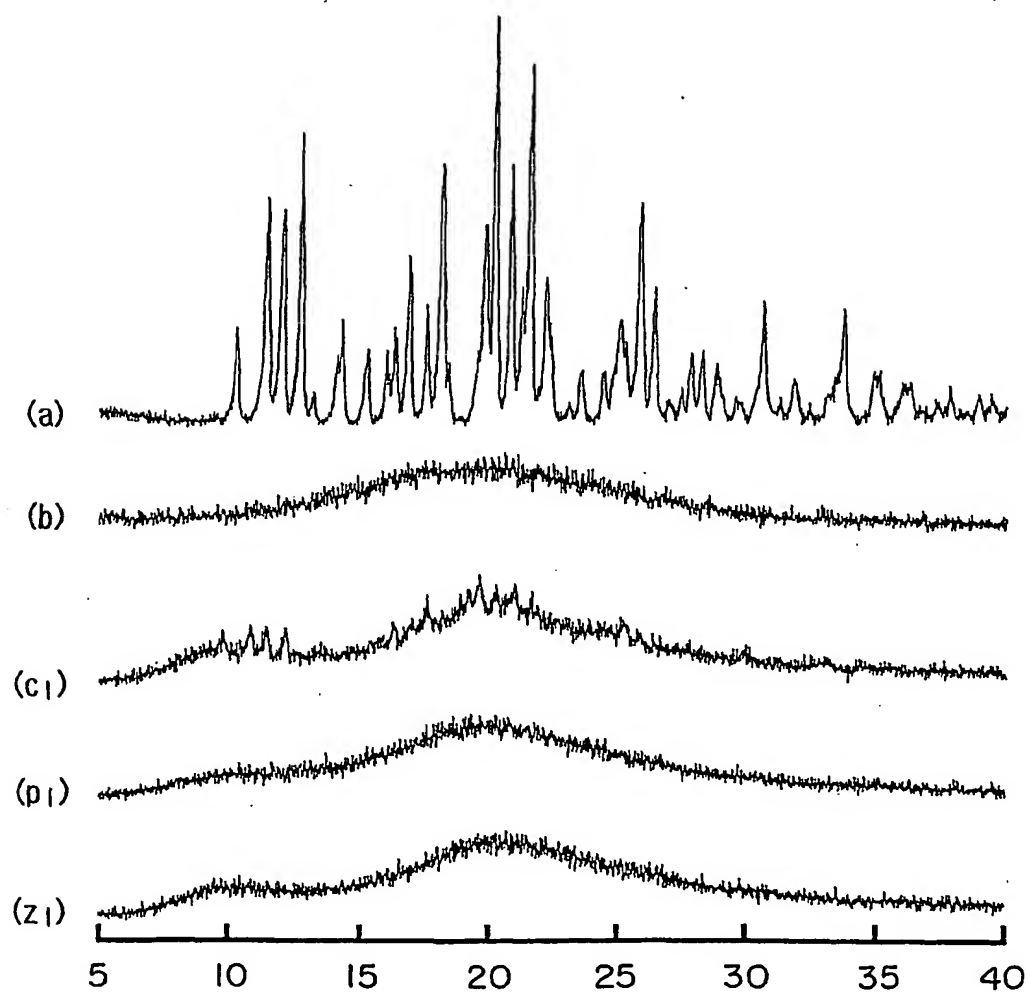


FIG. 1

2/11

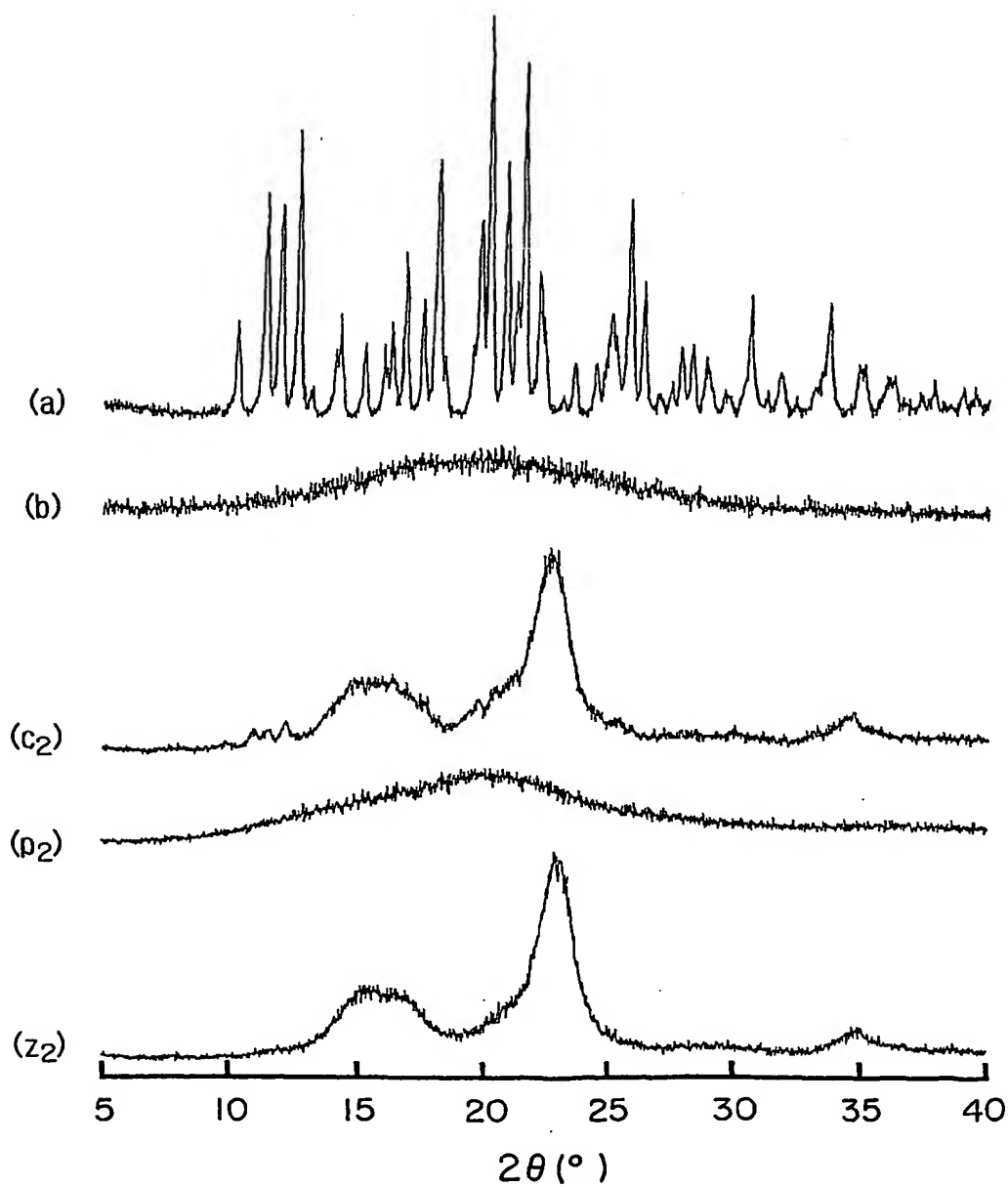


FIG. 2

3/11

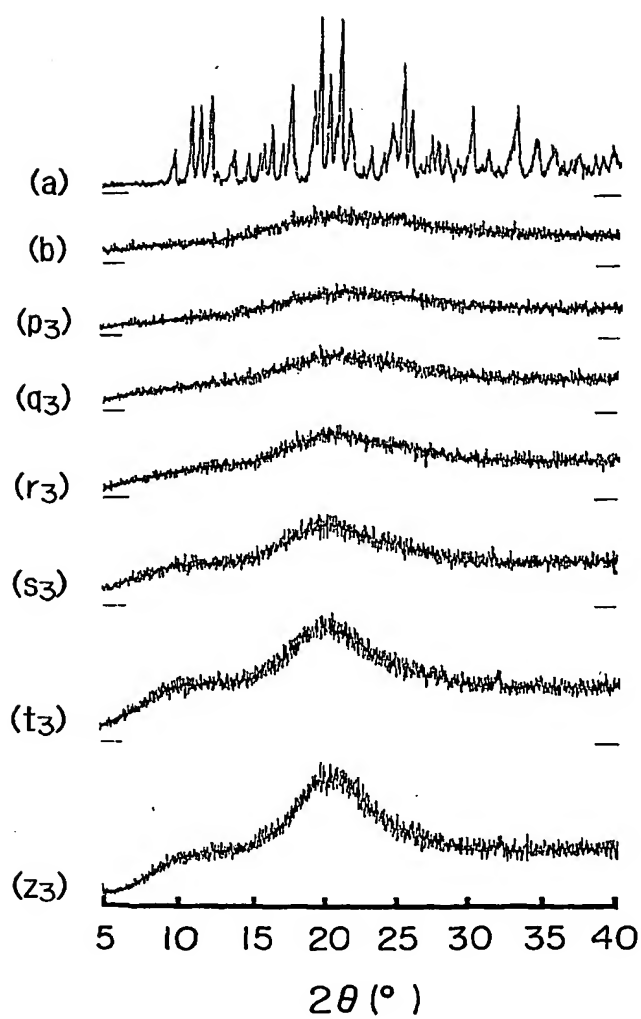


FIG. 3

4/11

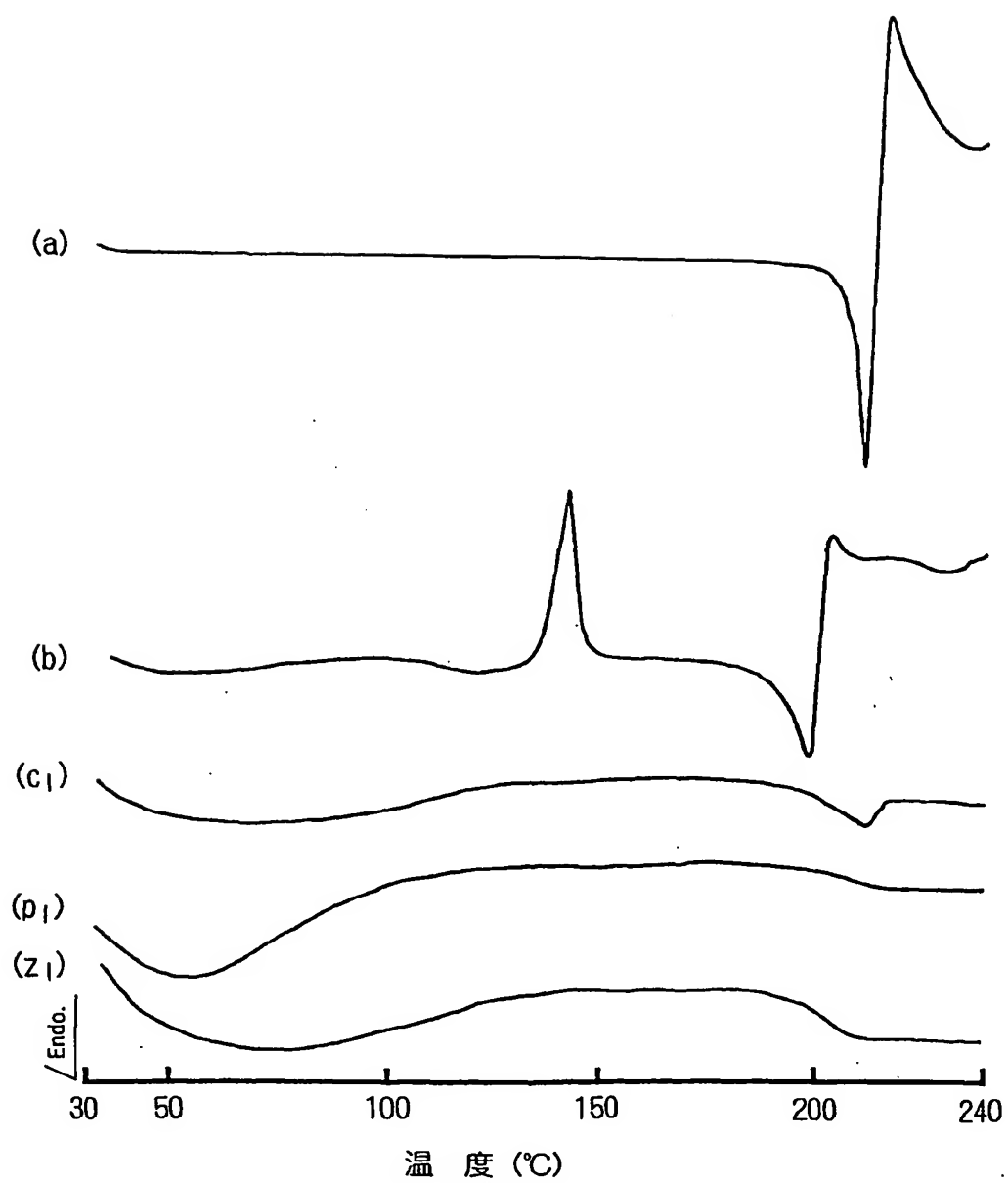


FIG. 4

5/11

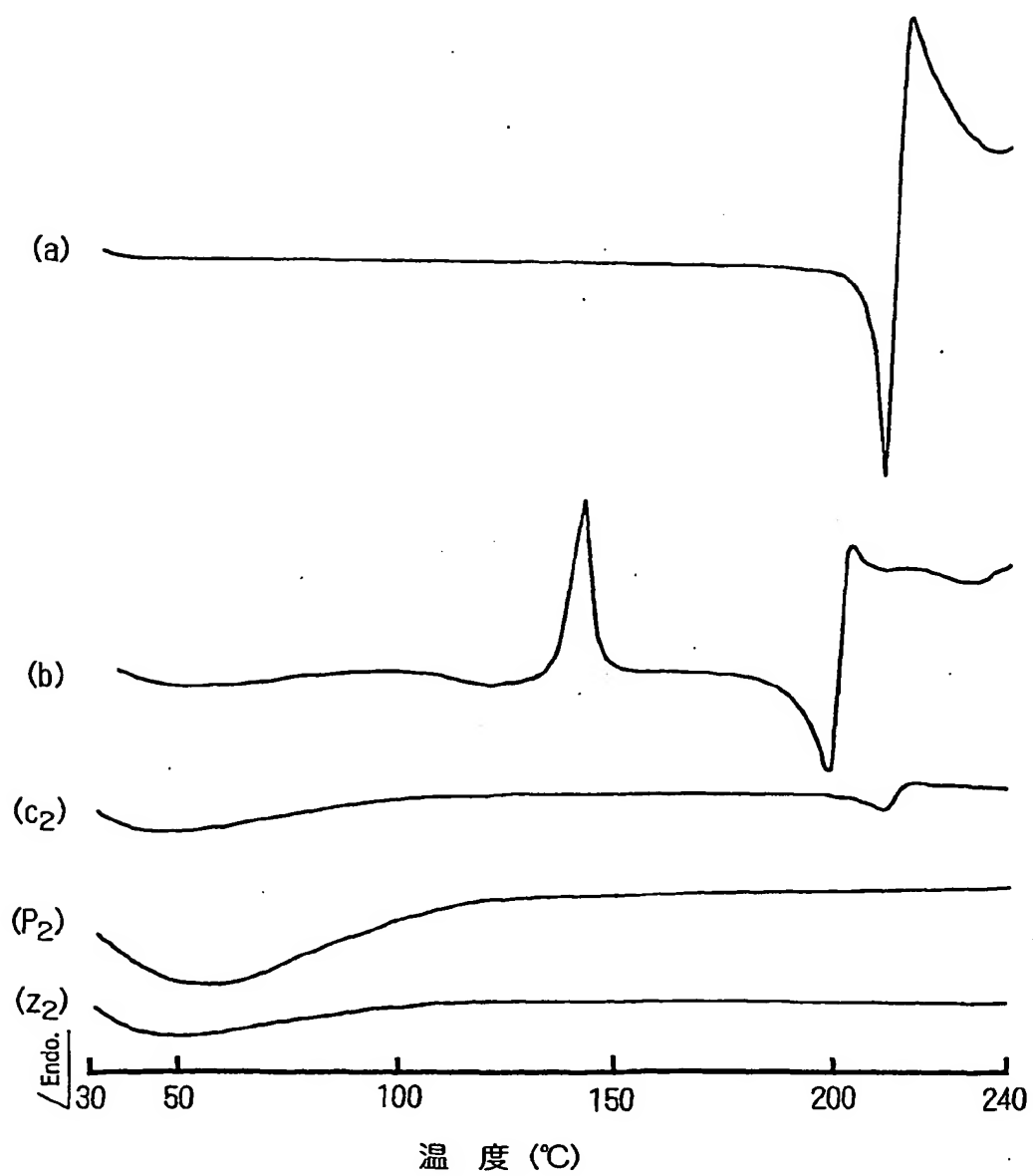


FIG. 5

6/11

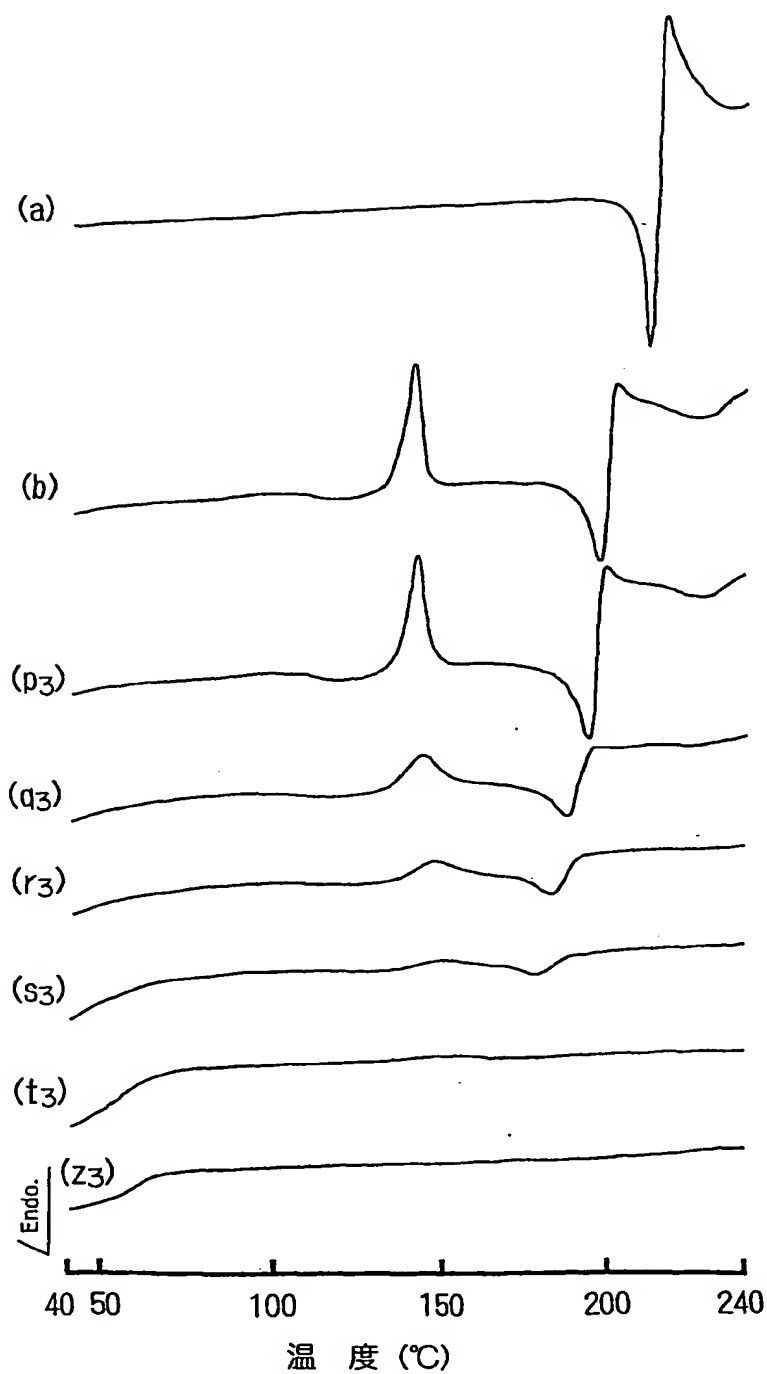


FIG. 6

7/11

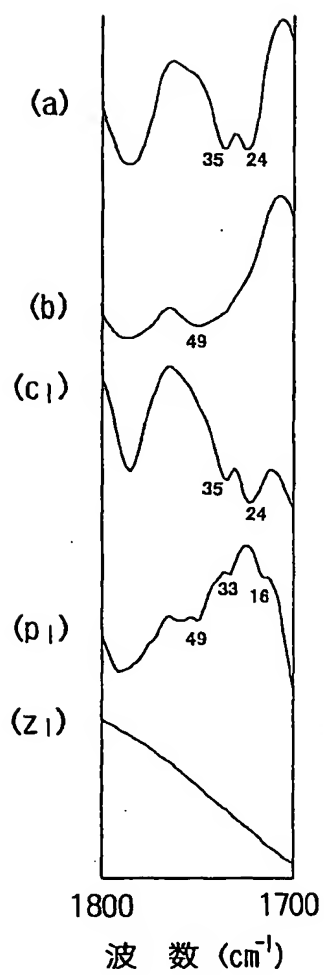


FIG. 7

8/11

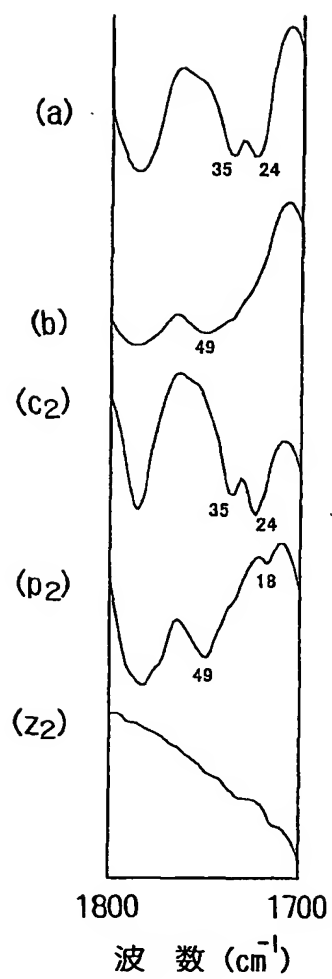


FIG. 8

9/11

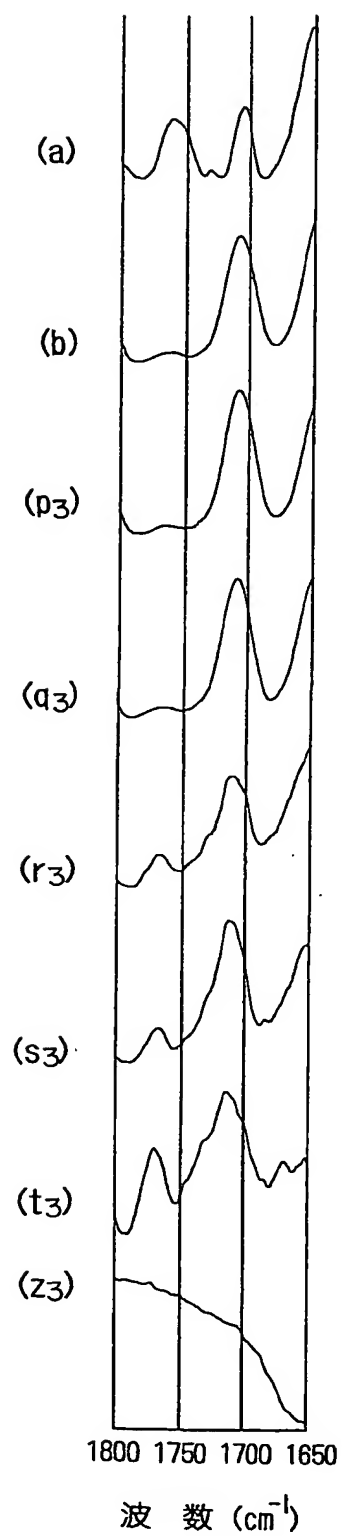


FIG. 9

10/11

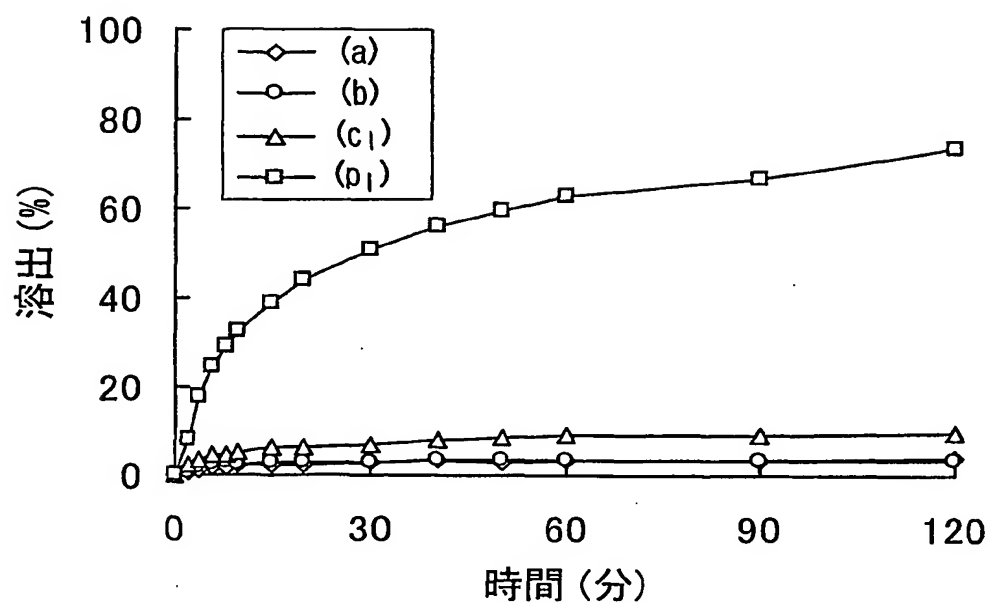


FIG. 10

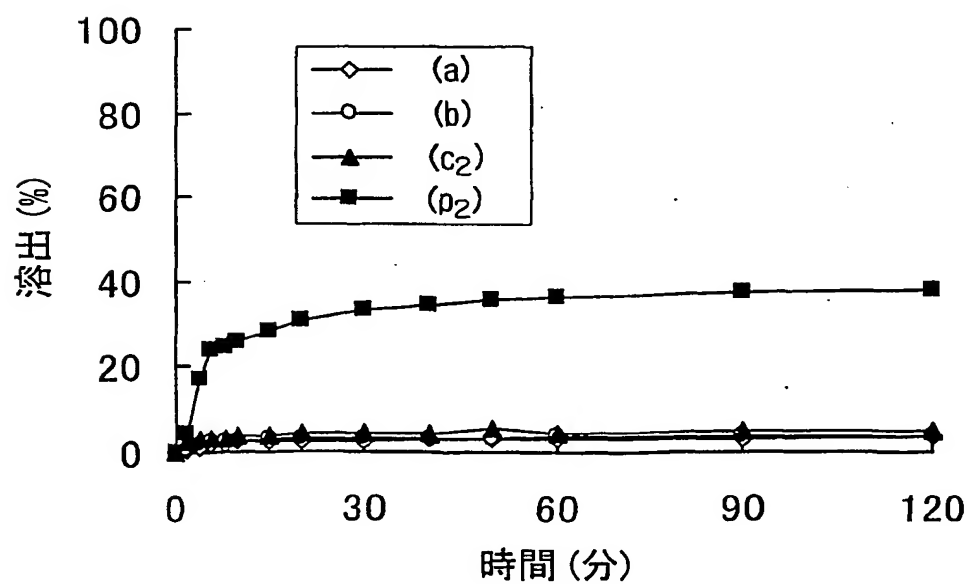


FIG. 11

///

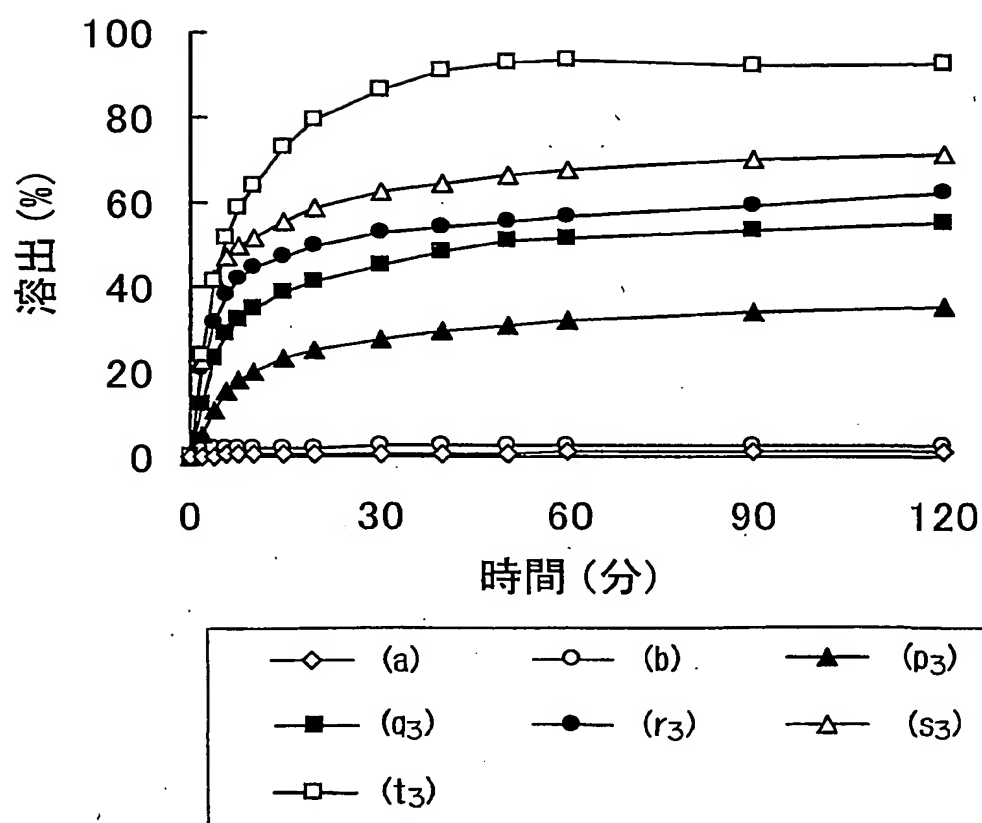


FIG. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04278

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/546, 9/16, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42,
A61P31/00, 31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/546, 9/16, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42,
A61P31/00, 31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1051978 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 July, 1999 (15.07.99), Full text & WO 99/34832 A1	1-6, 10 7-9
P, X A	JP 2001-131071 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text (Family: none)	1-6, 10 7-9
X A	EP 695548 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 07 February, 1996 (07.02.96), Full text & JP 8-40907 A & US 5595986 A	1-6, 10 7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 July, 2002 (11.07.02)

Date of mailing of the international search report
30 July, 2002 (30.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04278

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6136336 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 24 October, 2000 (24.10.00), Full text & JP 10-265380 A	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04278

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 11 falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy, that category being provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT as a subject matter for international applications which requires no international search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/546, 9/16, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, A61P31/00, 31/04		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/546, 9/16, 47/32, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, A61P31/00, 31/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 1051978 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 1999. 07. 15 全文を参照。 &WO 99/34832 A1	1-6, 10 7-9
PX A	JP 2001-131071 A (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 2001. 05. 15 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-6, 10 7-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11. 07. 02		国際調査報告の発送日 30.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 695548 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) 1996. 02. 07 全文献を参照。 &JP 8-40907 A &US 5595986 A	1-6, 10 7-9
A	US 6136336 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2000. 10. 24 全文献を参照。 &JP 10-265380 A	1-10

